



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
MONOGRAFIA DE CONCLUSÃO DE CURSO



LUIZ ANDRÉ DE ARAÚJO SILVA

**SÍNTESE DE (±)-LICARINA A BIOCATALISADA POR PEROXIDASE  
DE *Cocos nucifera***

**JOÃO PESSOA – PARAÍBA**

**2014**

**LUIZ ANDRÉ DE ARAÚJO SILVA**

**SINTESE DE (±)-LICARINA A BIOCATALISADA POR  
PEROXIDASE DE *Cocos nucifera***

Monografia apresentada à Coordenação do  
Curso de Farmácia do Centro de Ciências da  
Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como  
requisito parcial para obtenção do título de  
Bacharel em Farmácia.

Prof. Dr. Luís Cezar Rodrigues

**ORIENTADOR**

**JOÃO PESSOA – PARAÍBA**

**2014**

LUIZ ANDRÉ DE ARAÚJO SILVA

**SINTESE DE (±)-LICARINA A BIOCATALISADA POR  
PEROXIDASE DE *Cocos nucifera***

MONOGRAFIA  
FARMACIA/FARMACOQUÍMICA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Luís Cezar Rodrigues

---

Msc. Gracielle Angeline Tavares da Silva (**Avaliador**)

---

Msc. Jeane Uilma Galindo Jardim (**Avaliador**)

## RESUMO

SILVA, Luiz André de Araújo. **Síntese de (±)-licarina A biocatalisada por peroxidase de *Cocos nucifera***. 2014. Monografia de Conclusão de Curso (graduação em Farmácia)- Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa.

A licarina A é uma neolignana 2,3-dihidrobenzofurano conhecido por ter atividade leishmanicida, tripanocida e esquistossomicida. Sua síntese se dá por várias metodologias, todas com a formação de um radical que ocorre pela ação de um agente oxidante. Uma dessas metodologias é a utilização de enzimas (peroxidases). Nesse trabalho foi utilizada água de coco (*Cocos nucifera*) como meio reacional e fonte de peroxidase. Para a preparação da reação, a água de coco foi filtrada para um recipiente adequado e em seguida foram adicionados os reagentes, isoeugenol e peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), e deixou-se em agitação magnética até completo consumo dos reagentes. Para verificação do produto foi utilizado cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) para confirmar a formação do produto posteriormente purificado em coluna cromatográfica com sílica gel. Da purificação obteve-se a licarina A com um rendimento de 60%. Para a caracterização do produto foi feita análise de espectros de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN  $^{13}C$ ) e de prótons (RMN  $^1H$ ) e comparação com os valores encontrados na referência. A síntese da licarina A foi alcançada e teve bom rendimento.

PALAVRAS-CHAVE: Licarina A. Peroxidase. *Cocos nucifera*. Neolignana.

## ABSTRACT

SILVA, Luiz André de Araújo. **Synthesis of (±)-licarina the biocatalyzed by peroxidase *Cocos nucifera***. 2014. Monografia de Conclusão de Curso (graduação em Farmácia)- Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa.

The licarin A is a 2,3-dihydrobenzofuran neolignan known for having a leishmanicidal, schistosomicidal and trypanocidal activity. Its synthesis occurs by the use of several methods all of which present a radical formation which takes place through the action of an oxidizing agent. One of the methods is the use of enzymes (peroxidases), in this paper coconut water (*Cocos nucifera*) was used as reaction pathway and source of peroxidase. The reaction described was prepared by the filtration of coconut water into a previous suitable container and then the following reagents: isoeugenol and hydrogen peroxide ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). After, it was used magnetic stirring process until the total complete consumption of these, CCDA was then used to verify the product obtained, confirming the formation of the product further purified by column chromatography on silica gel purification gave the licarina A with a yield of 60%. For the characterization of the product was taken analysis of nuclear magnetic resonance spectra of carbon 13 ( $^{13}\text{C}$  NMR) and proton ( $^1\text{H}$  NMR) and compared to the values found in the reference. The synthesis of licarin A was a success and in good yield.

**KEYWORDS:** Licarina A. Peroxidase. *Cocos nucifera*. Neolignan.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Grupo fenilpropânico (C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub> ).....	8
<b>Figura 2</b> – Biossíntese de fenilpropanoides.....	11
<b>Figura 3</b> – Estruturas de ressonância.....	11
<b>Figura 4</b> – Combinações dos radicais.....	12
<b>Figura 5</b> – Formação do $\alpha$ -ceto radical.....	12
<b>Figura 6</b> – Síntese de uma neolignan benzofurano.....	13
<b>Figura 7</b> – Acoplamento oxidativo mediado pelo CAN.....	13
<b>Figura 8</b> - Mecanismo de ação da peroxidase (X e/ou Y = H, OH, OMe ou COOR)....	15
<b>Figura 9</b> – Síntese de ( $\pm$ )-licarina A.....	18
<b>Figura 10</b> – Esquema da reação.....	18
<b>Figura 11</b> – ( $\pm$ )-licarina A.....	20
<b>Figura 12</b> – Espectro de RMN <sup>13</sup> C-APT (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( $\pm$ )-licarina A.....	21
<b>Figura 13</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H e suas expansões.....	21

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1** – Lignanas e neolignanas com atividade biológica.....9

**Quadro 2** – Deslocamentos do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ .....21

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
1.1 BIOSÍNTESE DE LIGNANAS.....	10
1.2 SÍNTESE DE LIGNANAS E NEOLIGANAS.....	12
1.2.1 Reações de acoplamento mediada por manganês (SNIDER, 1997).....	12
1.2.2 Dimerização utilizando nitrato de amônio cério (CAN).....	13
1.2.3 Acoplamento oxidativo catalisado por peroxidase presente em <i>Cocos nucifera</i> .....	14
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>16</b>
<b>3 MATERIAL.....</b>	<b>17</b>
<b>4 PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>18</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>20</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>24</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>25</b>

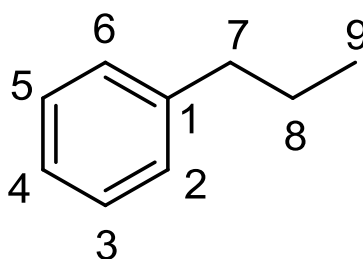


## 1 INTRODUÇÃO

A licarina A é uma neolignana 2,3-dihidrobenzofurano conhecido por ter uma atividade leshimanicida, tripanocida e esquistossomicida (PEREIRA et al., 2011a). Sua síntese se dá por várias metodologias todas com a formação de um radical que ocorre pela ação de um agente oxidante como, por exemplo, o uso do Nitrato de Amônio Cério (CAN) (CHEN et al., 2013), Triacetato de manganês anidro ( $Mn(OAc)_3$ ) (SNIDER, 1997), e o uso de peroxidases como biocatalisadores. Essas Peroxidases (EC 1.11.1.7) podem ser comerciais ou de origem natural. A peroxidase comercial chamada de Horseradish Peroxidase é utilizada para a síntese de lignanas e neolignanas. As peroxidases de origem vegetal podem ser de batata (ARRIETA-BAEZ, 2006), cebola (MOUSSOUNI, 2011) e água de coco (*Cocos nucifera*) que também contem essa enzima e pode ser utilizado como meio reacional para a síntese (BALASUBRAMANIAN, 2013)

Lignanas e neolignanas são conhecidos como uma classe de metabólitos secundários com uma grande diversidade estruturais e atividades farmacológicas, sendo formadas pelo acoplamento de duas unidades fenilpropanoides (eugenol, álcool coniferílico, isoeugenol, etc.) (SOUZA, 2012). As lignanas são formadas através do acoplamento oxidativo de álcoois cinâmílicos entres si ou, destes com ácidos cinâmicos, estruturalmente apresentam o carbono gama (C-9) oxigenado. Neolignanas são dímeros oxidativos de alil fenóis e de propenil fenóis, entre si ou cruzados e não apresentam carbono gama (C-9) oxigenado. (BARBOSA-FILHO, 1999).

**Figura 1** – Grupo fenilpropânico ( $C_6-C_3$ ).



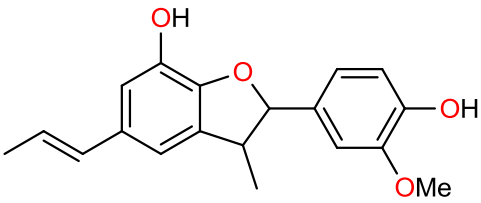
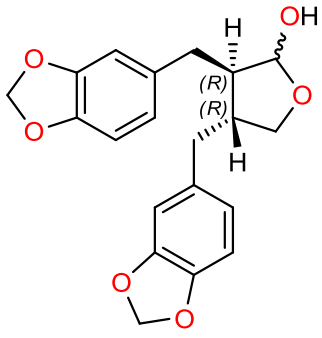
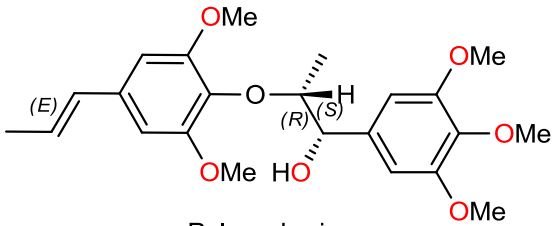
Fonte: autor

Sobre a atividade das lignanas e neolignanas a ( $\pm$ )-Licarina A possui uma atividade esquistossomicida contra verme adulto melhor que seu enantiômero (-)

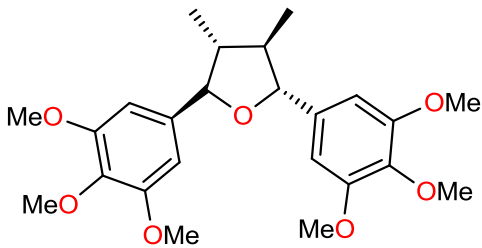
(PEREIRA, 2011a), a licarina A também apresenta atividade anti-leishmaniose contra as formas promastigotas *Leishmania (Leishmania) major*, associada a fragmentação do DNA do parasita, sugerindo um mecanismo de morte celular programada, e em formas amastigotas, ao modular a produção de citocinas por macrófagos do hospedeiro. (NÉRIS, 2013)

O quadro 1 a seguir apresenta alguns exemplos, obtidos da literatura, de lignanas e neolignanas com atividade farmacológica.

**Quadro 1** – Lignanas e neolignanas com atividade biológica.

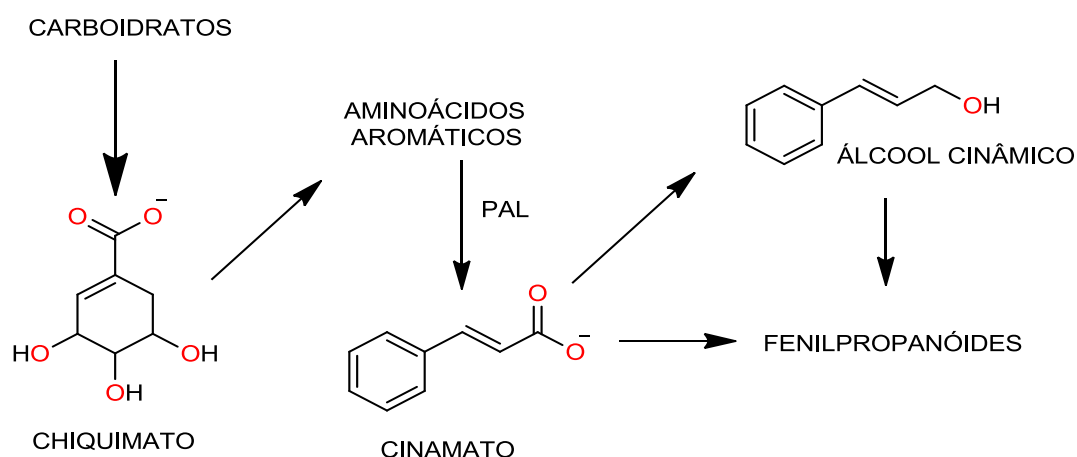
Lignanas e neolignanas	Atividade Biológica	Referência
 <p>(±)-licarina A</p>	Esquistossomicida Tripanocida	(PEREIRA et al., 2011)
 <p>(-)-cubebina</p>	Anti-inflamatória	(SOUZA, et al., 2005.)
 <p>Polysyphorin</p>	Anti-malárico ( <i>Plasmodium falciparum</i> )	(ZHANG, et al, 2001)

**Quadro 1 (Continuação)** – Lignanas e neolignanas com atividade biológica.

 <p style="text-align: center;">(-)-grandisin</p>	Anticâncer	(VALADARES, et al, 2009)
--	------------	--------------------------

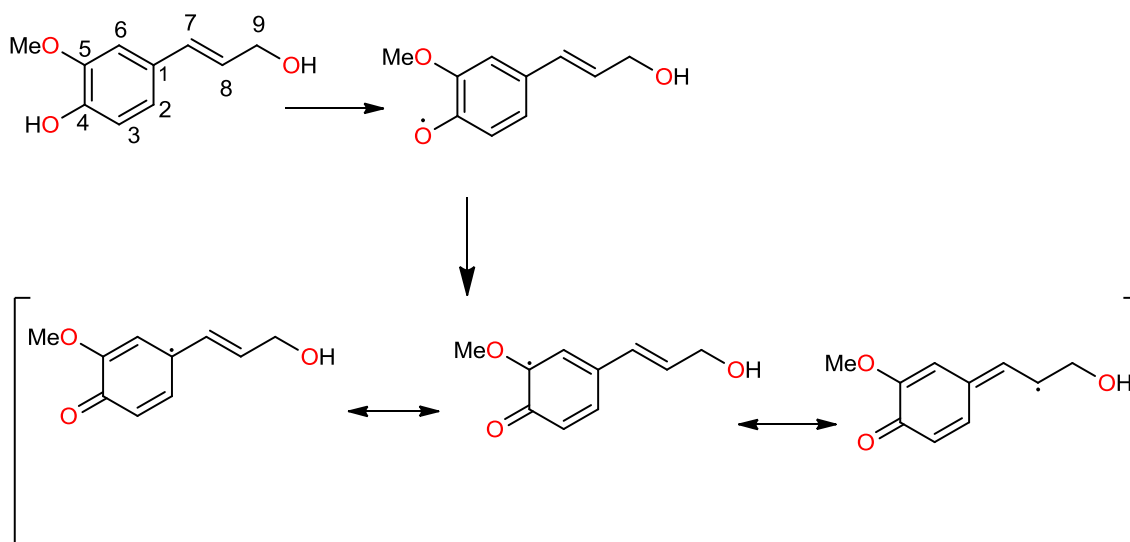
### 1.1 BIOSÍNTESE DE LIGNANAS

A biossíntese de lignanas e neolignanas é iniciada pelo acoplamento enzimático-oxidativo de *p*-fenoxil-propenóides. Pela ação de lacases e peroxidases estes compostos *p*-alil-benzênicos fornecem radicais fenoxilados, estes radicais podem se unir de diversas formas para formar uma ampla variedade de dímeros, trímeros entre outros oligômeros de grau superior. Os fenilpropanoides possuem um esqueleto básico a unidade C6-C3 que são biossintetizados a partir da L-fenilalanina. A primeira etapa da via fenilpropanoídica é a desaminação da L-fenilalanina pela enzima fenilalanina-amoniolase (PAL) (Figura 2 p.11). A fenilalanina é convertida ao ácido cinâmico através dessa etapa, que é seguida de uma reação de hidroxilação e redução produzindo o álcool *p*-cumârico (DIXON et al., 2001). Após uma série de etapas, incluindo outra etapa de hidroxilação do anel aromático, metilação e redução, resultam as unidades propenil- ou alilfenóis, dimerizações de fenilpropanoides oxidados no C- $\gamma$  (ácidos e álcoois) produzem lignanas através de acoplamento oxidativo por enzimas específicas.

**Figura 2** – Biossíntese de fenilpropanoides.

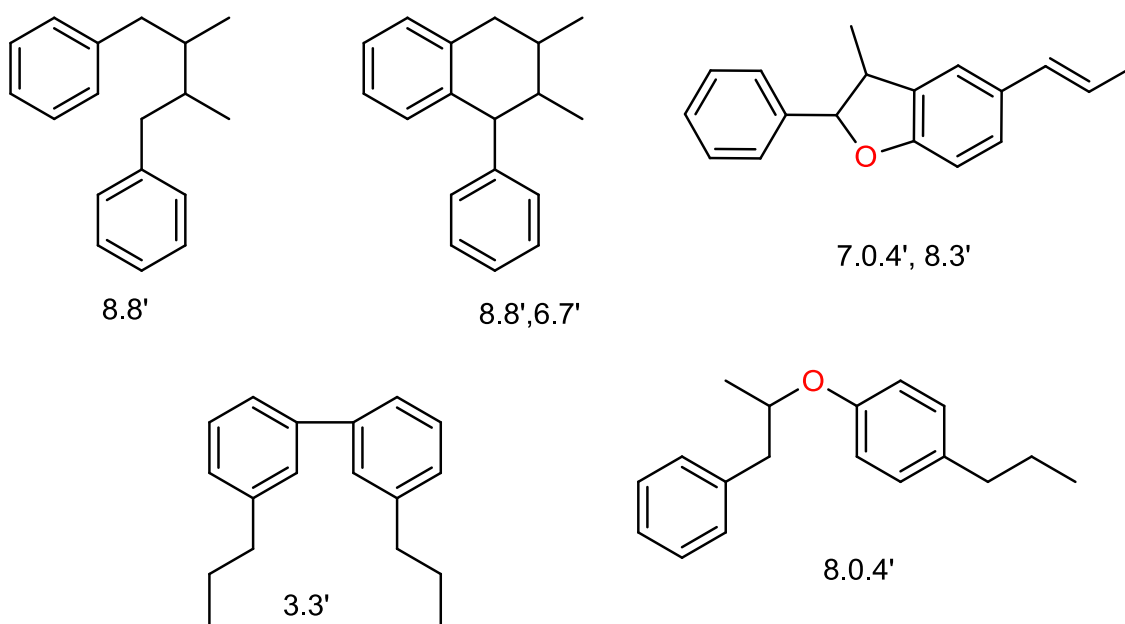
Fonte: autor

Por outro lado, as dimerizações de propenil/alilfenóis resultariam nas neolignanas (GOTTLIEB, 1978). Em ambos os casos os acoplamentos são iniciados com a formação do radical livre fenóxido que pode formar estruturas de ressonância (Figura 3), com o radical livre localizado nas posições 1, 3, 5 e 8(β).

**Figura 3** – Estruturas de ressonância.

Fonte: BARBOSA-FILHO, 1999

Assim, combinações das posições 8-8', 8-1', 8-5' e 8-O-4' (Figura 4n p.12) resultam em uma grande variedade de lignanas e neolignanas.

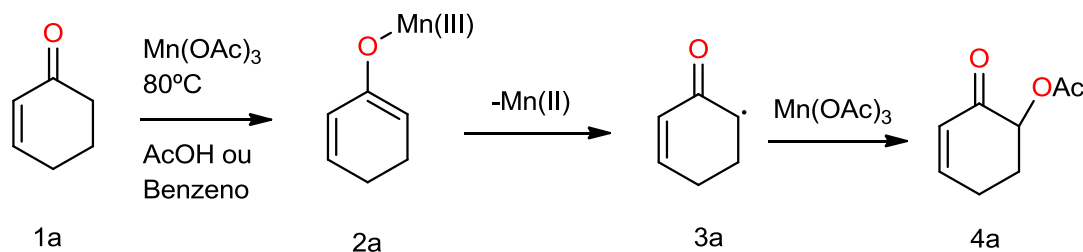
**Figura 4** – Combinações dos radicais.

Fonte: BARBOSA-FILHO, 1999

## 1.2 SÍNTESE DE LIGNANAS E NEOLIGANAS

### 1.2.1 Reações de acoplamento mediada por Manganês (SNIDER, 1997).

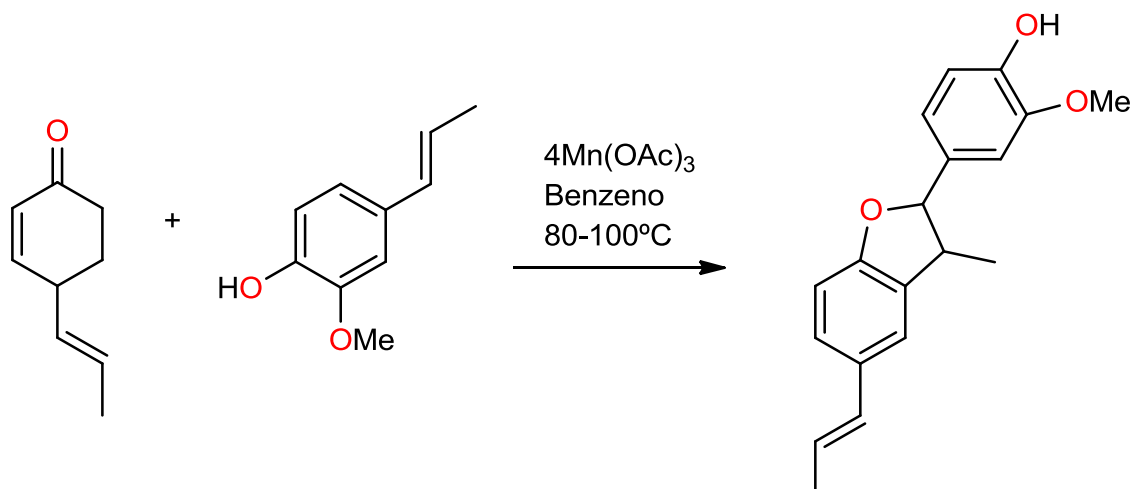
A oxidação de enonas mediada pelo triacetato de manganês anidro- $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  em ácido acético ( $\text{AcOH}$ ) no refluxo resulta em  $\alpha$ -acetoxi enonas (Figura 5). Estas reações procedem por uma enolização cinética de 2-ciclohexanona (**1a**) para formar  $\text{Mn}(\text{III})$ -enolato **2a**, este perde o  $\text{Mn}(\text{II})$  para formar o  $\alpha$ -ceto radical **3a**, que é oxidado por um segundo equivalente de  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  para formar  $\alpha$ -acetoxi enona **4a**.

**Figura 5** – Formação do  $\alpha$ -ceto radical.

Fonte: SNIDER, 1997

Esse  $\alpha$ -ceto radical formado pode reagir com fenilpropanoides para formar lignanas benzofuranos (Figura 6 p.13).

**Figura 6** – Síntese de uma neolignanana benzofurano.

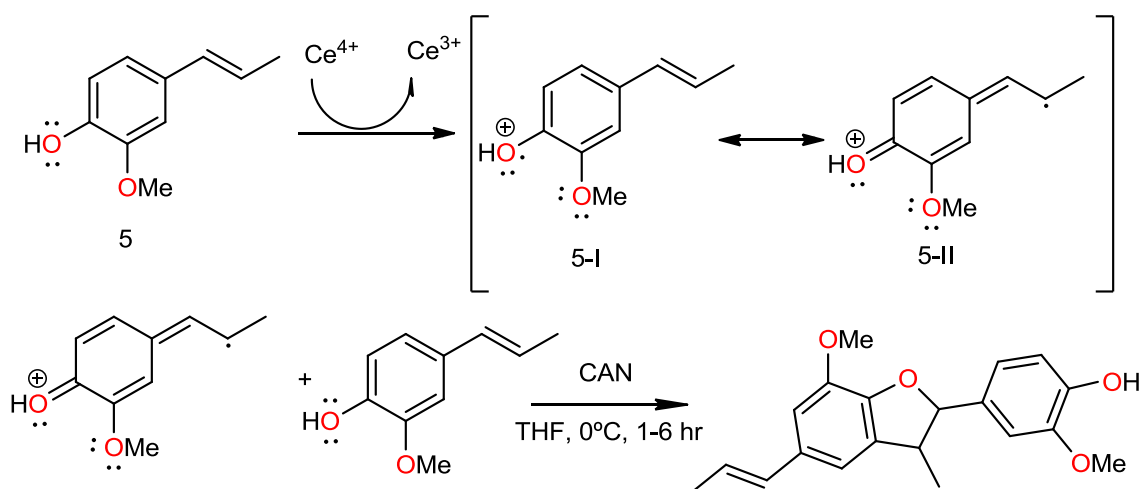


Fonte: SNIDER, 1997

### 1.2.2 Dimerização utilizando nitrato de amônio cério (CAN) (CHEN, 2013).

O princípio para a síntese de lignanas e neolignanas é a formação do radical e seu deslocamento nas posições 1, 3, 5 e 8 do fenilpropanoide. Mediado pelo CAN um par de elétrons na hidroxila fenólica é perdido para formar um cátion transitório que é estabilizado por ressonância (5-I e 5-II) (Figura 7), com esse radical formado ocorre o acoplamento entre o radical e o fenilpropanoide para a formação da lignana benzofurano.

**Figura 7** – Acoplamento oxidativo mediado pelo CAN.



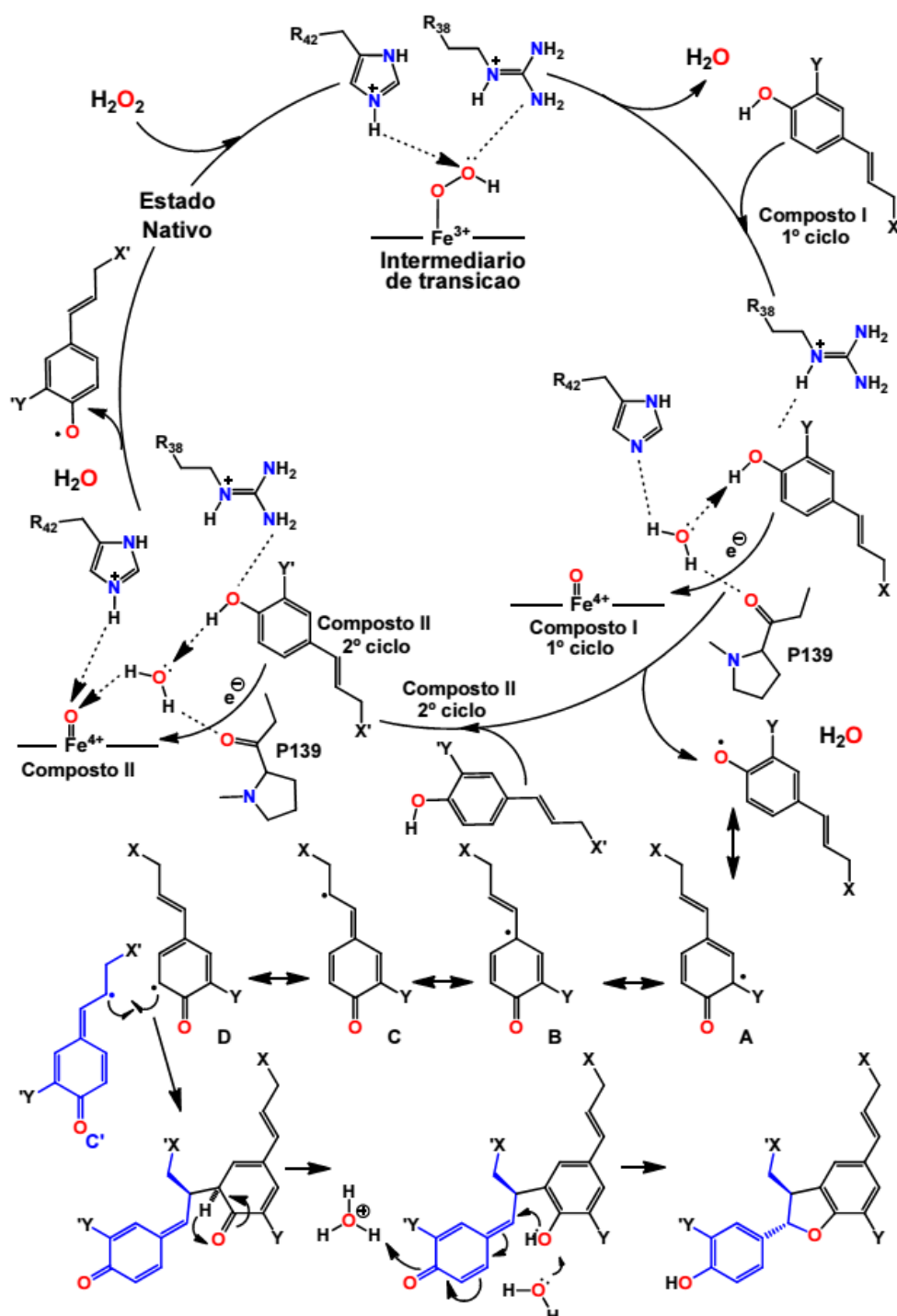
Fonte: CHEN, 2013

### 1.2.3 Acoplamento oxidativo catalisado por peroxidase presente em *cocos nucifera*.

Muitas reações de acoplamento oxidativo são realizadas *in vitro* pela ação de peroxidases comerciais, dentre elas a mais comum é a **Horseradish Peroxidase**. A eficiência destas enzimas, aliado ao elevado valor agregado de muitos de seus produtos, o uso de uma química verde, utilizando água como solvente, assim como condições brandas de reação, tem estimulado cada vez mais seu uso como biocatalisador na química orgânica sintética. A peroxidase catalisa o acoplamento oxidativo de compostos fenólicos usando peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) como agente oxidante. Esta reação ocorre pela ação catalítica da peroxidase presente na água de coco, não sendo necessária nenhuma condição especial, apenas agitação magnética e temperatura ambiente (BALASUBRAMANIAN, 2013).

A peroxidase possui um núcleo ferroporfirínico, nele o  $\text{Fe}^{3+}$  é oxidado a  $\text{Fe}^{4+}$  pelo peróxido de hidrogênio, a forma  $\text{Fe}^{3+}$  é restituída quando recebe um elétron do p-(OH)-fenilpropenoide (Figura 8 p.15). Em cada ciclo catalítico, um p-(OH)-fenilpropenóide (composto I) é utilizado, no ciclo seguinte, o processo se repete com o mesmo composto ou com uma molécula de p-(OH)-fenilpropenoide diferente, o composto II. Os radicais formados nestes ciclos possuem várias estruturas de ressonância, sendo algumas mais estáveis que outras (HENRIKSEN, 1999).

**Figura 8** - Mecanismo de ação da peroxidase (X e/ou Y = H, OH, OMe ou COOR).



Fonte: ARRIETA-BAEZ, 2006



## 2 OBJETIVOS

O trabalho tem como objetivo a síntese da neolignana ( $\pm$ )-Licarina A utilizando água de coco (*Coco nucifera*) como fonte de peroxidase para o acoplamento oxidativo.

### 3 MATERIAL

Os materiais de partida das rotas sintéticas e todos os reagentes utilizados no decorrer do trabalho foram obtidos comercialmente através de diversas empresas fornecedoras tais como Merck, Vetec, Aldrich, Fluka etc. As reações foram realizadas sob agitação magnética através de barras magnéticas recobertas com teflon e placas agitadoras magnéticas.

Os solventes foram removidos em rotaevaporadores sob pressão reduzida e o solvente residual, em dessecador contendo sílica gel acoplado à bomba de vácuo.

A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia de adsorção em coluna (CC) utilizando como fase estacionária, sílica gel 60, ART 7734 da MERCK, de partículas com dimensões entre 0,063-0,200 mm, tendo como suporte colunas de vidro cilíndricas cujas dimensões variaram de acordo com a quantidade de amostra a ser cromatografada. O acompanhamento reacional foi realizado através de cromatografia analítica em camada delgada analítica (CCDA), em cromatofolhas com sílica gel 60 F254 suportada em placa de alumínio MERCK (com revelador para UV e espessura de 0,2 mm). A visualização dos compostos ocorreu através dos seguintes reveladores:  $(\text{NH}_4)_4\text{C}_\text{E}(\text{SO}_4)_4/(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$  (0,2/0,5/1,2/18,8), 0,5% de dinitrofenilhidrazina em HCl 2M e/ou pela exposição das placas à lâmpada de irradiação ultravioleta com dois comprimentos de onda (254 e 366 nm).

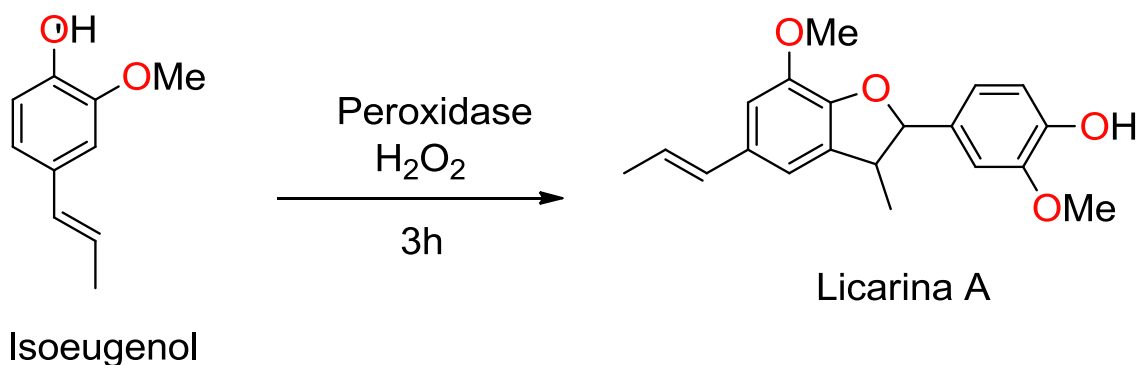
Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de  $^{13}\text{C}$  (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos em espectrômetro MERCURY-VARIAN (LMCA/UFPB) operando a 50 MHz ( $^{13}\text{C}$ ) e VARIAN- NMR-SYSTEM (LMCA/UFPB) operando a 125 MHz ( $^{13}\text{C}$ ). As amostras para análise foram preparadas dissolvendo-as em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) da MERCK. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foi expressos em partes por milhão (ppm) e foram referenciados para RMN de  $^{13}\text{C}$ , clorofórmio em  $\delta\text{C}= 77,00$  ppm.

## 4 PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1 SÍNTESE DA (±)-LICARINA A

A seguir segue o esquema geral da reação de acoplamento oxidativo biocatalisado por peroxidase de *Cocos nucifera* (figura 9)

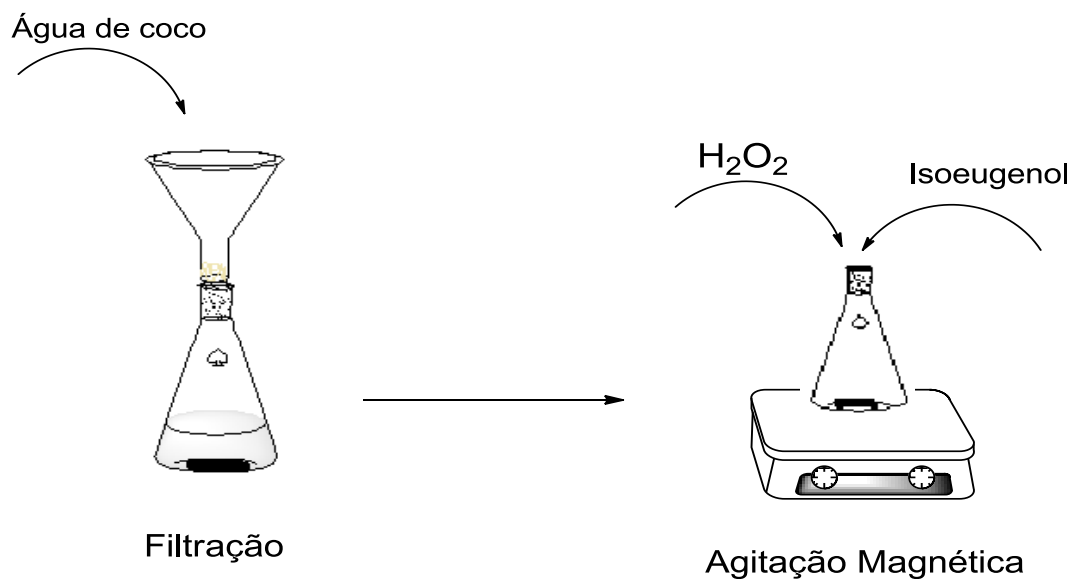
**Figura 9** – Síntese de (±)-licarina A.



Fonte: autor

A água de coco recém-extraída é usada como solvente e fonte de peroxidase, foi filtrada utilizando funil de vidro e algodão para um erlenmeyer de 2L contendo uma barra magnética, em seguida adicionou-se uma solução de 1 grama de isoeugenol em 10mL metanol, também adicionou-se 13,8 mL de uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) a 3% (Figura 10).

**Figura 10** – Esquema da reação.

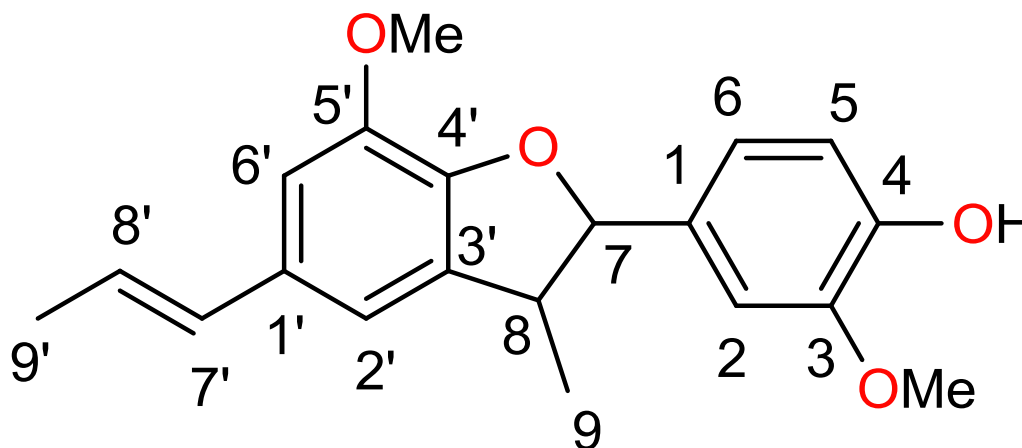


Fonte: autor.

Manteve-se em agitação magnética por 3 horas. A reação foi acompanhada por micro extrações com alíquotas de 5 a 10 mL extraídas com diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), a fase orgânica foi monitorada por cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) utilizando hexano/acetato de etila 80/20 como sistema de eluição até observa-se o consumo total do reagente. Após completados três horas, o meio reacional foi colocado em um funil de extração e feito uma separação líquido-líquido com 100mL de diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) repetiu-se esse processo duas vezes para uma extração máxima do produto do meio reacional. A fase orgânica foi seca em rotaevaporador, em seguida dissolvida em clorofórmio para aplicação na coluna cromatográfica usando o sistema de eluição hexano/acetato de etila 80/20.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Figura 11** – (±)-licarina A



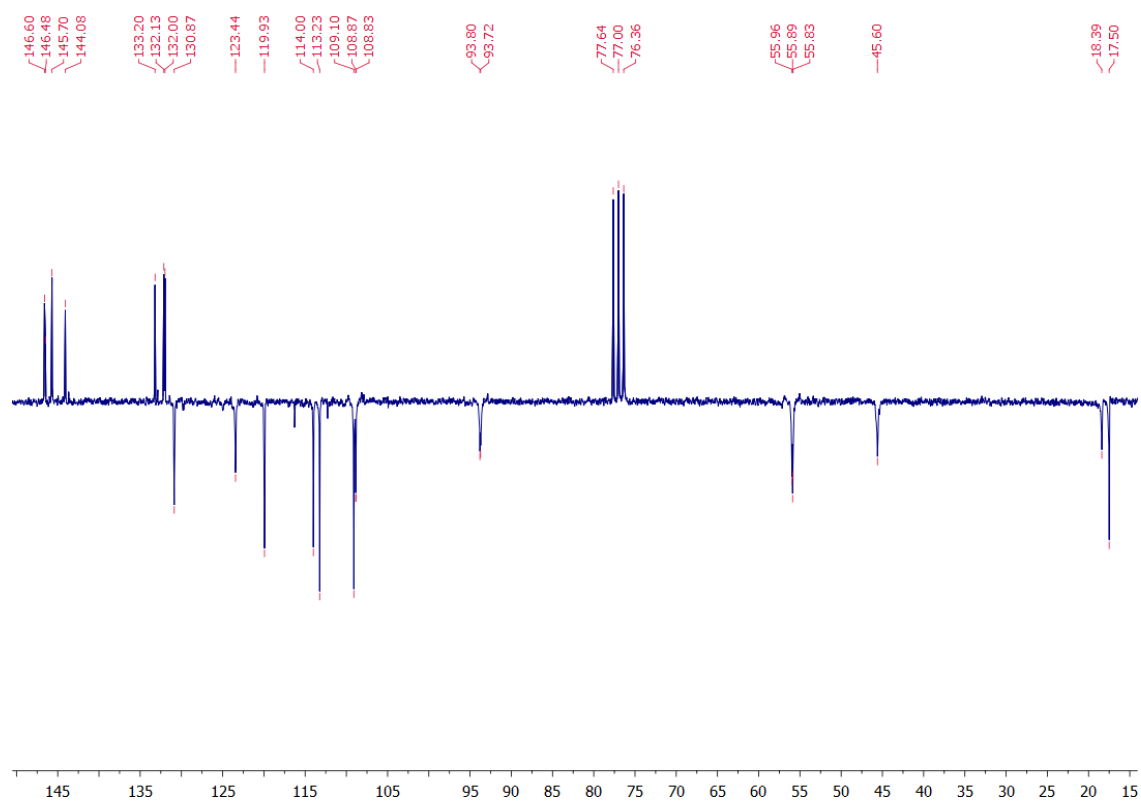
Fonte: autor

Da purificação do produto foi obtido 300mg de (±)-licarina A (Figura 11) com 60% de rendimento que se apresentou como cristais brancos e foi comprovado com seu espectro de carbono 13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ) (Figura 12, p.21) e de prótons (RMN  $^1\text{H}$ ) (Figura 13, p.21) (Quadro 2, p.20). No espectro de Carbono 13 verificamos a presença de 7 sinais na região de 132 a 146 ppm que representa os 7 carbonos quaternários presentes na molécula (C1, C3, C4, C1', C3', C4', C5'). No espectro de prótons verificamos um multiplete na região de 3.60 a 3.30 ppm referente ao hidrogênio ligado ao carbono 8 e um duplete em 5.11 referente ao hidrogênio ligado ao carbono 7. Demonstrando que a reação ocorreu como esperado e o produto foi formado e purificado.

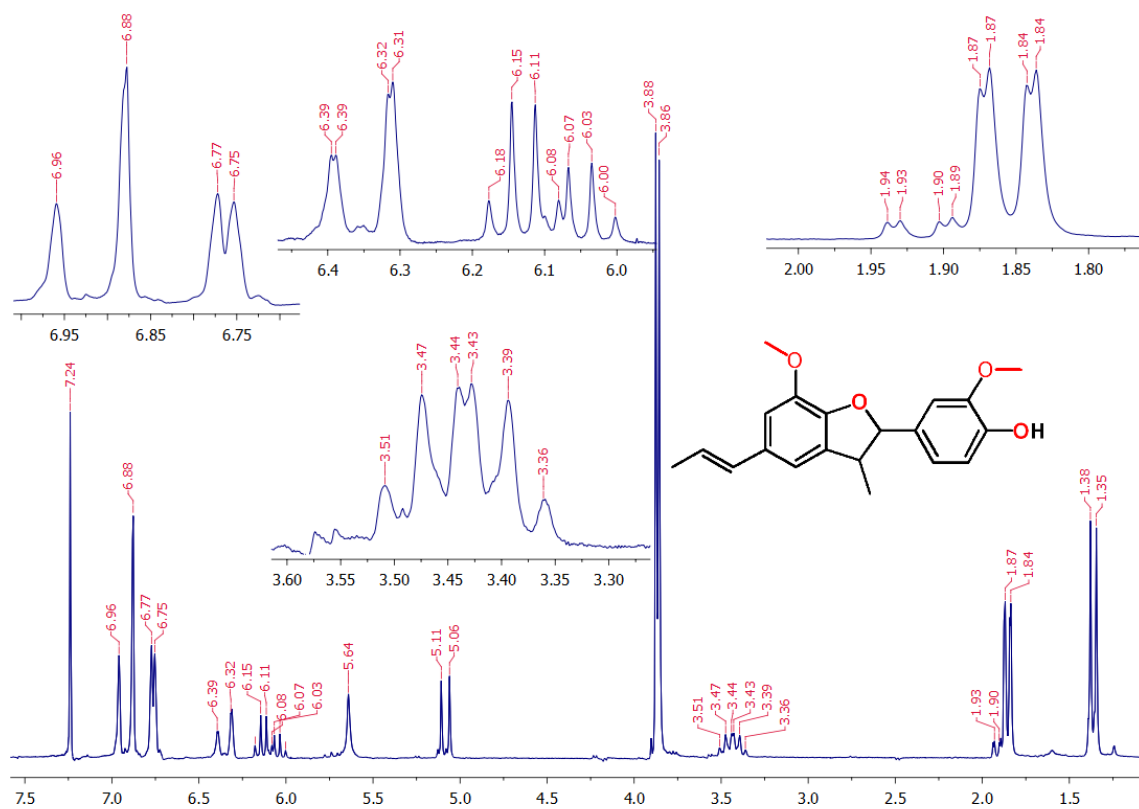
**Quadro 2** – Deslocamentos do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  e RMN  $^1\text{H}$ .

C	$(\delta_{\text{C}} \text{ ppm})^{13}\text{C}$	$(\delta_{\text{C}} \text{ ppm})^1\text{H}$	Referência $^{13}\text{C}$ (PEREIRA, 2011b)
1	132.13	-	132.19
2	108.83	6.75-6.96 Ar-H, m	108.93
3	146.48	-	146.59
4	144.08	-	144.14
5	114.00	6.75-6.96 Ar-H, m	114.07
6	130.87	6.75-6.96 Ar-H, m	130.93
7	93.72	5.11, d	93.74
8	45.60	3.44, m	45.59
9	17.50	1.38, d	17.56
OCH <sub>3</sub>	55.96	3.88, s	55.95
1'	132.00	-	132.10
2'	113.23	6.75-6.96 Ar-H, m	113.31
3'	133.20	-	133.27
4'	146.60	-	146.66
5'	145.70	-	145.78
6'	109.10	6.75-6.96 Ar-H, m	109.33
7'	123.44	6.39, dd	123.43
8'	119.93	6.11, m	119.92
9'	18.39	1.38, d	18.31
OCH <sub>3</sub>	55.89	3.86, s	55.89

**Figura 12** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de ( $\pm$ )-licarina A.



**Figura 13** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e suas expansões.



## 6 CONCLUSÃO

Através da proposta de rota sintética para o acoplamento oxidativo biocatalisado do isoeugenol, utilizando água de coco (*Cocos nucifera*) como fonte de peroxidase e meio reacional, a ( $\pm$ )-licarina A foi sintetizada com sucesso e com bom rendimento (60%) mostrando que essa metodologia é ideal para a síntese que consiste apenas de um passo, fácil preparação, purificação e tem baixo custo. A síntese da ( $\pm$ )-licarina A mostra-se importante devido a um arsenal terapêutico limitado de agentes leshimanicidas, tripanocidas e esquistossomicidas.



## REFERENCIAS

- Arrieta-Baez, D.; Stark, R. Modeling suberization with peroxidase-catalyzed polymerization of hydroxycinnamic acids: Cross-coupling and dimerization reactions. **Phytochemistry**. v.67, p.743-753, 2006.
- Barata, L.E.S., et al. Antileishmanial activity of neolignans from *Virola* species and synthetic analogues. **Phytochemistry** v.55, p.589–595, 2000.
- Barbosa-Filho, J.M. Lignanais, neolignanais e seu análogos. In: Claudia Maria Oliveira Simões. **Farmacognosia, da planta ao medicamento**. 1ª edição. Porto Alegre: Ed.Universidade/UFRGS/ Ed. Da UFSC, 1999. Cap 22, p.471-488.
- Bastos, J.K., et al. Quantification of aryltetralin lignans in plant parts and among different populations of *Podophyllum peltatum* by reversed-phase high-performance liquid chromatography. **J. Nat. Prod.** v.59, p.406–08, 1996.
- Balasubramanian, M.; Boopathy, R. Purification and characterization of peroxidases from liquid endosperm of *Cocos nucifera* (L.): Biotransformation. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**. v.90, p.33-42, 2013
- Chen, P-Y; et al. Cerium ammonium nitrate-mediated the oxidative dimerization of p-alkenylphenols: a new synthesis of substituted (±)-trans-dihydrobenzofurans. **Tetrahedron** v.69, p.653-57, 2013.
- Dixon, R. A.; et al. The biosynthesis of monolignols: a “metabolic grid”, or independent pathways to guaiacyl and syringyl units?. **Phytochemistry**, v.57, p.1069-84, 2001
- Gottlieb, O. R. Neolignans in: Herz W.; Grisebach, H.; Kirbi, G. W. (Eds.) **Progress In Chemistry Of Organic Natural Products**, Springer Verlag, Viena, **35**: 1, 1978
- Henriksen, A.; Smith, A.T.; Gajhede, M.. The Structures of the Horseradish Peroxidase C-Ferulic Acid Complex and the Ternary Complex with Cyanide Suggest How Peroxidases Oxidize Small Phenolic Substrates. **The Journal of Biological Chemistry**. V.274, No. 49, Issue of December 3, pp. p.35005-011, 1999.
- Moussouni, S.; et al. Crude peroxidase from onion solid waste as a tool for organic synthesis. Part II: oxidative dimerization–cyclization of methyl p-coumarate, methyl caffeate and methyl ferulate. **Tetrahedron Lett.** v.52, p.1165-68, 2011.
- Néris, P.L.N.; et al. Neolignan Licarin A presents effect against *Leishmania (Leishmania) major* associated with immunomodulation in vitro. **Experimental Parasitology**. v.135, p.307–313, 2013
- Snider, B. B.; Han, L.; Xie, C.J. Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofurans by Mn(OAc)<sub>3</sub>-Based Oxidative Cycloaddition of 2-Cyclohexenones with Alkenes. Synthesis of (-)-Conocarpan **Org. Chem.** v.62, p.6978-84 1997
- Souza, V. A.; Nakamura, C. V.; Corrêa, A. G. Atividade Antichagásica de Lignanais e Neolignanais. **Rev. Virtual Quim.** v.4, No. 3, p.197-207, 2012.
- Souza, V.A.; et al. Trypanocidal activity of (-)-cubebin derivatives against free amastigote forms of *Trypanosoma cruzi*. **Bioorg. Med. Chem.** v.15, p.303–07, 2005.
- Pereira, A.C.; et al. Schistosomicidal and trypanocidal structure–activity relationships for (±)-licarin A and its (-)- and (+)-enantiomers. **Phytochemistry** v.72, p.1424–30, 2011a.

Pereira, A.C; et al. Enantiomeric resolution of ( $\pm$ )-licarin A by high-performance liquid-chromatography using a chiral stationary phase. **Journal of Chromatography A**, v.1218, p.7051–54, 2011b.

Valadares, M.C; et al. Citotoxicity and angiogenic activity of grandisin, **J. Pharm. Pharmacol.** v.61, p.1709–14, 2009

Zhang, H.J., et al. Antimalarial compounds from *Rhaphidophora decursiva*. **J. Nat. Prod.** v.66, p.772–77, 2001.